



JFA

1^{er} février 2013

Aspects pratiques du traitement de la MTEV

Isabelle Mahé

Hôpital Louis Mourier

Médecine Interne

APHP, Université Paris 7



Conflits d'intérêt

- ◆ Conseil en développement

- ◆ Daiichi Sankyo, Leo Pharma

- ◆ Communications

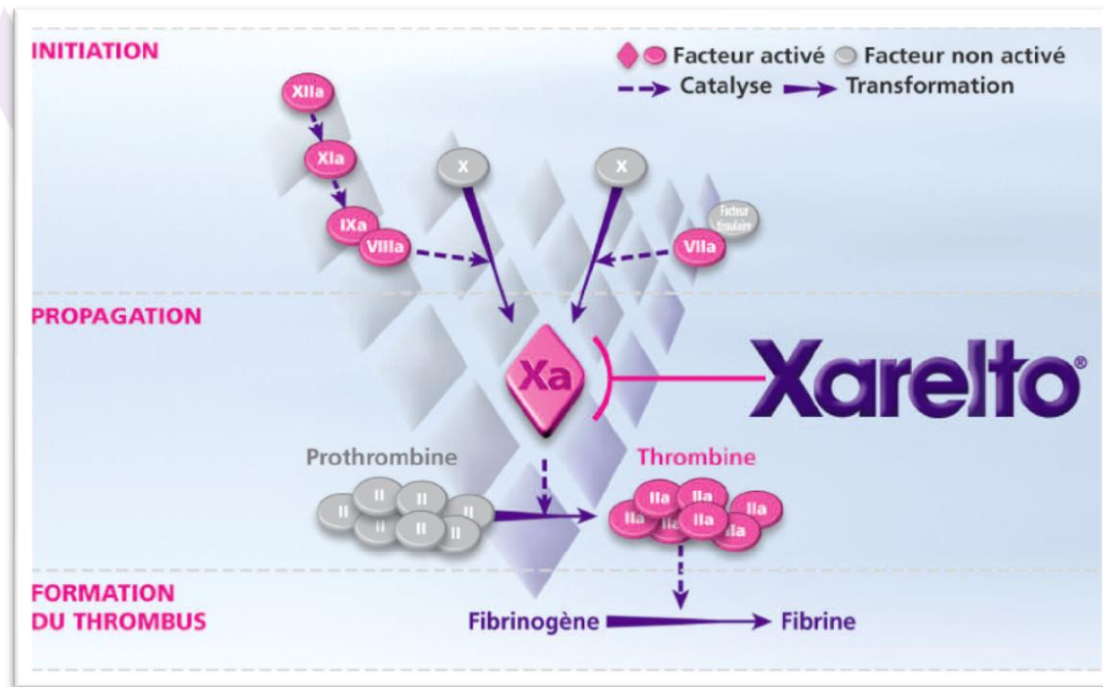
- ◆ BMS, Boehringer, Daiichi Sankyo, Bayer

- ◆ Investigateur essais cliniques (Association)

- ◆ Bayer, Daiichi Sankyo, Sanofi

XARELTO® : Un mécanisme d'action original

- ◆ 1^{er} inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa (FXa) ^{*(1)}
 - ◆ Diminution la génération de thrombine et son auto-amplification ⁽²⁾
 - ◆ Action réversible sans effet inhibiteur direct sur la thrombine ^(2,3)



*1^{er} anti-Xa direct par voie orale à avoir obtenu l'AMM dans ses indications

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit. (2) Naess IA *et al.* Incidence and mortality of venous thrombosis : a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5(4) : 692-9. (3) Cohen AT *et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 756-764 ; résultats calculés à partir des données présentées page 762.

Rivaroxaban et MTEV

◆ Traitement efficace et bien toléré

◆ Conditions

- ◆ Respecter l'indication
- ◆ Respecter les contre-indications
- ◆ Suivre le schéma posologique
- ◆ Interactions médicamenteuses
- ◆ Ne pas surveiller biologiquement
- ◆ Vigilance lors des relais
- ◆ Education-observance

Instauration du TT

Suivi du TT

1/Respecter l'indication 3 indications

◆ 1/Prévention ETEV (PTH ou PTG programmée)

Prothèse de hanche	10 mg 1cp/j pendant 5 semaines
Prothèse de genou	10 mg 1cp/j pendant 2 semaines

◆ 2/Prévention des complications emboliques (FA non valvulaire + ≥ 1 FDR)

◆ Dose recommandée

20 mg 1 cp/jour

◆ Adaptation de doses en cas d'insuffisance rénale

IR légère (ClCr 50–80 ml/min)	Aucun ajustement posologique nécessaire
IR modérée (ClCr 30–49 ml/min)	15 mg 1 cp/jour
IR sévère (ClCr 15–29 ml/min)	Avec prudence
ClCr \leq 15 ml/min	Non recommandée

◆ **3/Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte**

Jours 1-21	15mg 2x/jour
Jours 22 et suivants	20mg en 1 seule prise/jour

2/Respecter les contre-indications

Contre-indications

- ◆ **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients.
- ◆ **Saignement évolutif cliniquement significatif.**
- ◆ **Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif**, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.
- ◆ Grossesse et allaitement.

Associations médicamenteuses non recommandées

Antifongique azolé : <ul style="list-style-type: none">•Kétoconazole•Itraconazole•Voriconazole•Posaconazole	Utilisation de Xarelto® non recommandée
Inhibiteur de la protéase du VIH	Utilisation de Xarelto® non recommandée

3/Suivre le schéma posologique

◆ Dose recommandée ⁽¹⁾

Jours 1-21	15mg 2x/jour
Jours 22 et suivants	20mg en 1 seule prise/jour

◆ **Aucun ajustement posologique quelque soit ⁽¹⁾:**

- ◆ L'âge
- ◆ Le sexe
- ◆ Le poids (< 50 kg ou > 120 kg)
- ◆ En cas d'insuffisance rénale légère (Cl Cr 50 à 80 ml/min)

◆ **15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée**

- ◆ Si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et TVP.
- ◆ La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique »

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

TVP : Thrombose veineuse profonde ; IR : insuffisance rénale ; ClCr : clairance de la créatinine.

Que faire en cas d'insuffisance rénale ?

◆ Adaptation de doses en cas d'insuffisance rénale ⁽¹⁾

Clairance de la créatinine (formule de Cockcroft)

IR légère (ClCr 50–80 ml/min)	Aucun ajustement posologique nécessaire
IR modérée (ClCr 30–49 ml/min)	Jours 1-21 : 15mg, 2x/jour Jours 22 et suivants 20mg - 1 seule prise/jour ****
IR sévère (ClCr 15–29 ml/min)	Utilisation avec prudence à la posologie décrite ci-dessus
ClCr ≤ 15 ml/min	Non recommandé

- ◆ **EINSTEIN :** moyenne d'âge 56 ans
pas d'adaptation de dose prévue dans le protocole
Cl : clairance < 30 ml/min (Cockcroft)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

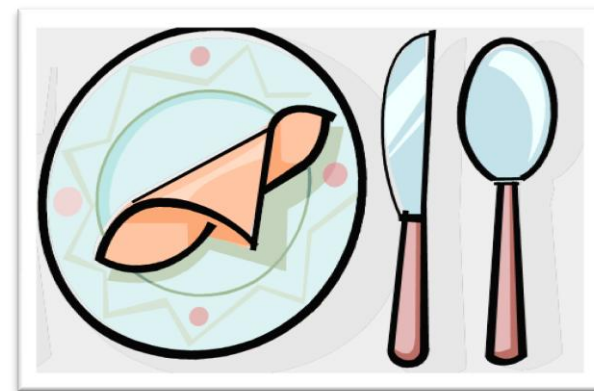
**** Dose recommandée selon le modèle pharmacocinétique.

Nouveaux anticoagulants

	Dabigatran = Pradaxa® Boehringer Ingelheim	Rivaroxaban = Xarelto® Bayer Pharma	Apixaban = Eliquis BMS / Pfizer
Cible	Thrombine (IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa
Administration	2 prises / jour	1 prise / jour	2 prises / jour
Biodisponibilité	6,5% pro-drogue: dabigatran etexilate	> 80%	66%
Délai d'action	2 h	2-4 h	2 h
Demi-vie	12-14 h	9-13 h	8-15 h
Élimination rénale	80%	33%	25%
Interactions médicamenteuses	P-glycoprotéine	CYP 3A4 P-glycoprotéine	CYP 3A4 P-glycoprotéine
Fixation protéique	35%	95%	87%
Antidote	non	non	non
Commercialisation	AMM européenne	AMM européenne	En attente

Quel est le moment de prise de Xarelto® ? (1)

- ◆ Xarelto® (15 mg et 20 mg) doit être pris pendant les repas pour assurer une biodisponibilité optimale
 - ◆ Lorsque les comprimés de Xarelto® à 15 et 20 mg ont été pris avec des aliments, par comparaison à la prise de comprimés à jeun, on observe une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée.



4/Quelles sont les interactions médicamenteuses de Xarelto®? (1)

◆ Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

Clarithromycine	Augmentation de l'AUC et de la C_{max} jugée non cliniquement pertinente
Fluconazole	Augmentation de l'AUC et de la C_{max} jugée non cliniquement pertinente

◆ Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

Rifampicine et autres inducteurs puissants de la CYP3A4	Prudence nécessaire
--	---------------------

Autres traitements concomitants de Xarelto®

Midazolam	Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative
Digoxine	
Atorvastatine	
Oméprazole	

5/Quels tests de laboratoire (1/2)

Pas de nécessité de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par Xarelto® (1)

◆ Tests développés pour les anti-Xa par voie orale (rivaroxaban, ...)

- Mesure spécifique la **C° plasmatique en rivaroxaban** en utilisant des plasmas calibrés.
- Diffèrent des tests anti-Xa classiquement utilisés pour l'HNF et l'HBPM et le fondaparinux
- Non appropriés à mesurer leur activité
- Ne doivent pas être utilisés pour une quelconque adaptation posologique

Quel effet sur les tests habituels de coagulation?

Pour information:

◆ INR

- Élévation de l'INR, les valeurs de l'INR seront faussement élevées

◆ TQ (néoplastine)

- Influencé de façon dose-dépendante par Xarelto®

◆ TCA

- Influencé de façon dose-dépendante par Xarelto®
- Utilisation non recommandée

◆ Activité du facteur Xa (HNF, HBPM, Fondaparinux)

- Influencé par Xarelto®
- Aucune norme d'étalonnage disponible

Comment faire le relais des AVK vers Xarelto®? (1)

Anti-vitamine K → Xarelto®

- ◆ Interruption du traitement par AVK
- ◆ Instauration de Xarelto®, une fois que l'INR $\leq 2,5$

N.B. : L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto® et ne doit pas être utilisé

Comment faire le relais de Xarelto® vers les AVK ? (1)

Xarelto® → Anti-vitamine K (AVK)

◆ Administrer l'AVK conjointement à Xarelto® jusqu'à ce que l'INR ≥ 2

- ◆ 2 premiers jours du relais : utilisation de l'AVK à sa posologie initiale standard
- ◆ Puis, adapter l'AVK sur la base des mesures de l'INR

◆ Suivi

- ◆ Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto® et l'AVK, **mesurer l'INR au moins 24 h après la dernière dose de Xarelto® et avant la dose suivante de Xarelto®**
- ◆ Une fois le traitement par Xarelto® interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 h au moins après la dernière dose de Xarelto®



Xarelto® peut contribuer à l'augmentation de l'INR

Comment faire le relais des anticoagulants parentéraux vers Xarelto® ? (1)

Anticoagulants parentéraux → Xarelto®

- ◆ Si administration itérative ; ex : HBPM
 - ◆ Débuter Xarelto® 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral
- ◆ Si administration continu ; ex : héparine non fractionnée en IV
 - ◆ Débuter Xarelto® au moment de l'arrêt du médicament parentéral

Xarelto® → Anticoagulants parentéraux

- ◆ Administrer la 1^{ère} dose d'anticoagulant parentéral à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto® aurait du être prise

Dabigatran	Rivaroxaban
<i>Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR</i>	
<u>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :</u>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3
<i>Relais du dabigatran/rivaroxaban par un AVK : en fonction de la clairance de la créatinine ou de l'INR</i>	
<u>Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Clcr ≥ 50 mL/min : 3 jours avant - 30 mL/min \leq Clcr < 50 mL/min : 2 jours avant 	Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2
<u>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :</u>	
48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran	24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

Quelle est la prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?

L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel est mal définie.

► **Chirurgies ou actes interventionnels programmés**

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes⁶ :

- **Risque hémorragique faible** : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après
- **Risque hémorragique modéré/élevé** : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

► **Chirurgies ou actes interventionnels non programmés**

L'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

GUIDELINES

Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis

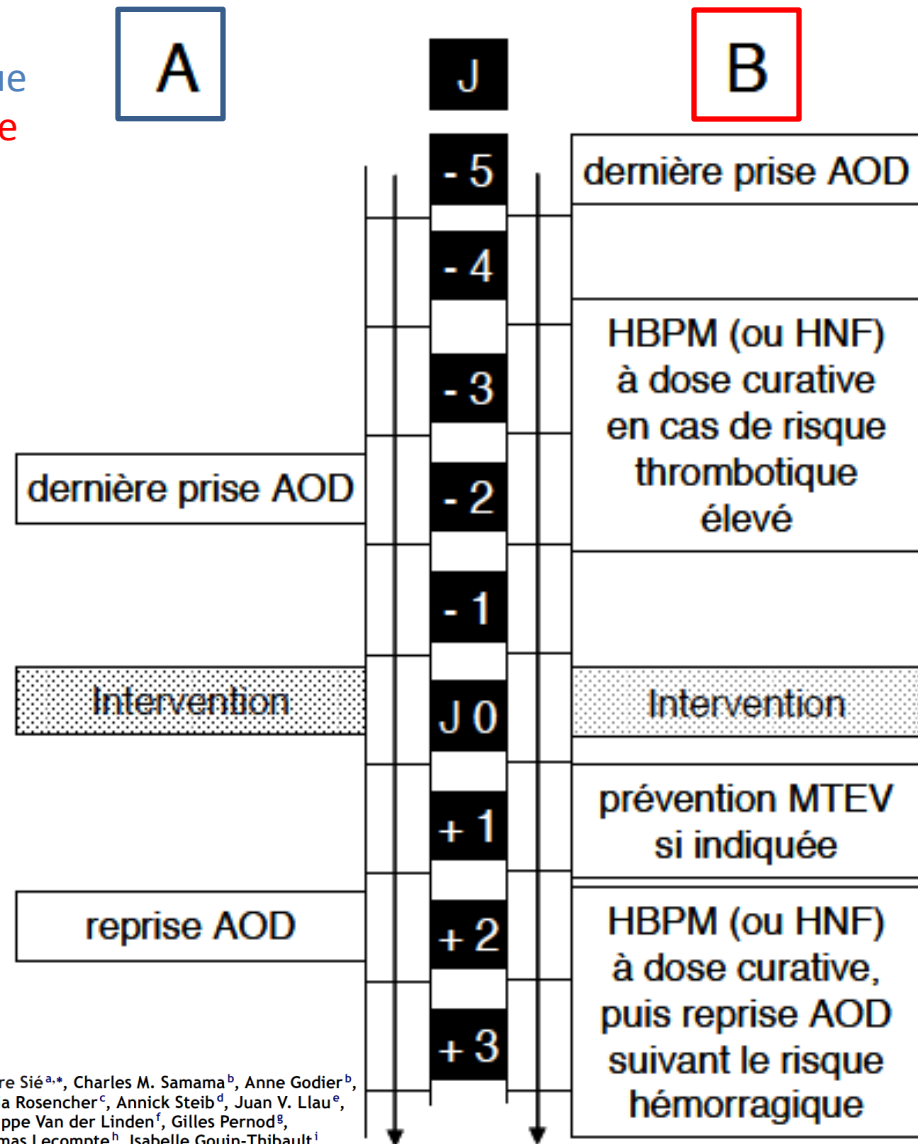
Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Recommandations du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)



Ann Fr Anesth Réanim 2011;30:645-50
Archives of Cardiovascular Disease 2011

Proposition d'experts du GIHP / GEHT pour la gestion périopératoire des gestes invasifs

Exemple de protocole d'arrêt et de reprise d'un NACO pour une chirurgie à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B). En cas de relais par une héparine (situation B), aucun chevauchement entre les 2 anticoagulants n'est autorisé, ni en pré-, ni en post-opératoire



Quelles sont les recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales ? ⁽¹⁾

Avant l'intervention

◆ Si nécessité d'un geste invasif ou d'une intervention chirurgicale

◆ Administration de Xarelto[®]

- Doit être interrompue au moins 24 h avant l'intervention
- Repose sur l'évaluation clinique du médecin

◆ Si geste ne peut être différé

- ◆ Evaluation de la majoration du risque hémorragique au regard de l'urgence de l'intervention

Après l'intervention

◆ Réinstauration de Xarelto[®]

- ◆ Dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase ait pu être obtenue

7/Education Thérapeutique

- ◆ **Observance/Adhérence essentielle pour se mettre dans les conditions d'efficacité et tolérance du médicament comme dans l'essai thérapeutique**

(EINSTEIN PE : 94%, TTR 62.7%, INR >3 15.5%)

- ◆ **Meilleure pour**

- ◆ le TT de pathologies aiguës que chroniques
- ◆ ↓↓ après 3 mois de traitement
- ◆ Traitements en 1 prise par jour

Ostberger N Engl J Med 2005

Claxton Clin Therap 2001

- ◆ **AVK : Surveillance biologique**

- ◆ Rythme les contacts avec le patient
- ◆ Permet d'évaluer le TTR

Education Thérapeutique NOAC

◆ Comment suivre les patients sous NOAC?

- ◆ Déclaratif? Carnet de suivi?, Nb de boites consommées?

◆ NOAC

- ◆ Il est recommandé de ne pas surveiller biologiquement
- ◆ EDUCATION THERAPEUTIQUE **PERSONNALISEE**
- ◆ DIAGNOSTIC EDUCATIF

◆ En pratique, pour la MTEV

- ◆ Phase aiguë, phase chronique
- ◆ Cap du changement de dose à 3 semaines de traitement
- ◆ ++++ Fonction rénale

Education Thérapeutique NOAC

◆ Education Thérapeutique Essentielle (1/2 vie courte)

Table 1. Rates of premature treatment discontinuation and non-adherence as reported in clinical trials on New Oral anticoagulants.

Clinical trial	Drug treatment NOACs arm	Prematurely discontinued †	Reasons for Discontinuation of treatment		Medication adherence	
			Primary plus safety End-points achieved *	Not associated with end-points or AEs*	Rate (%) of Non-adherence	Method of assessment
Sportif III ²⁰	Ximelagatran (17 mo FU)	309/1704(18.0)	184 (10.8)	125 (7.3)	6	Pill counts
Sportif V ²¹	Ximelagatran (20 mo. FU)	718/1960(37.0)	238 (12.1)	197 (10.1)	29	Pill counts < 90%
ROCKET ¹⁹	Rivaroxaban (20 mo FU)	1702/7131(23.9)	693 (9.7)	1020 (14.3)	Not reported	Not reported
RECOVER ²⁵	Dabigatran (6 mo FU)	204/1274(16.0)	126 ((9.9)	78 (6.1)	2	Not reported
ARISTOTLE ²²	Apixaban (22 mo FU)	2307/9120 (25.3)	1106 (12.1)	1201 (13.2)	Not reported	Not reported
EINSTEIN-DVT ²³	Rivaroxaban (6-12 mo FU)	532/2333 (2.3)	260 (1.1)	72 (3.0)	Not reported	Not reported
EINSTEIN-PE ²⁴	Rivaroxaban (6-12 mo FU)	258/2419 (10.7)	76 (3.1)	147 (6.1)	6	Pill counts ≤ 80%

AEs: Adverse events; FU: Follow-up; mo: months; NOACs: New Oral anticoagulants; † Number of patients with treatment prematurely discontinued divided by the total number of patients – intention to treat- in the NOACs arm (%) * Number of patients (%): Ratio between patients with discontinuation of treatment divided by the total number of patients on NOACs

Quelle information délivrer au patient avant de débiter le traitement ?

- ▶ **Inform**er le patient sur :
 - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action
 - la posologie (dose, rythme des prises)
 - les effets indésirables potentiels
 - les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)
 - les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin
 - la conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique
 - la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
 - la nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant
- ▶ **Expliquer** que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit
- ▶ **Conseiller** de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence
- ▶ **Programmer** ensemble le rythme du suivi
- ▶ **Orienter** vers les documents d'information existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site Internet de l'agence).

Quelles sont les modalités de suivi des patients ?

L'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi régulier en fonction de la pathologie sous-jacente.

Ce suivi régulier du patient permet notamment de vérifier l'observance au traitement.

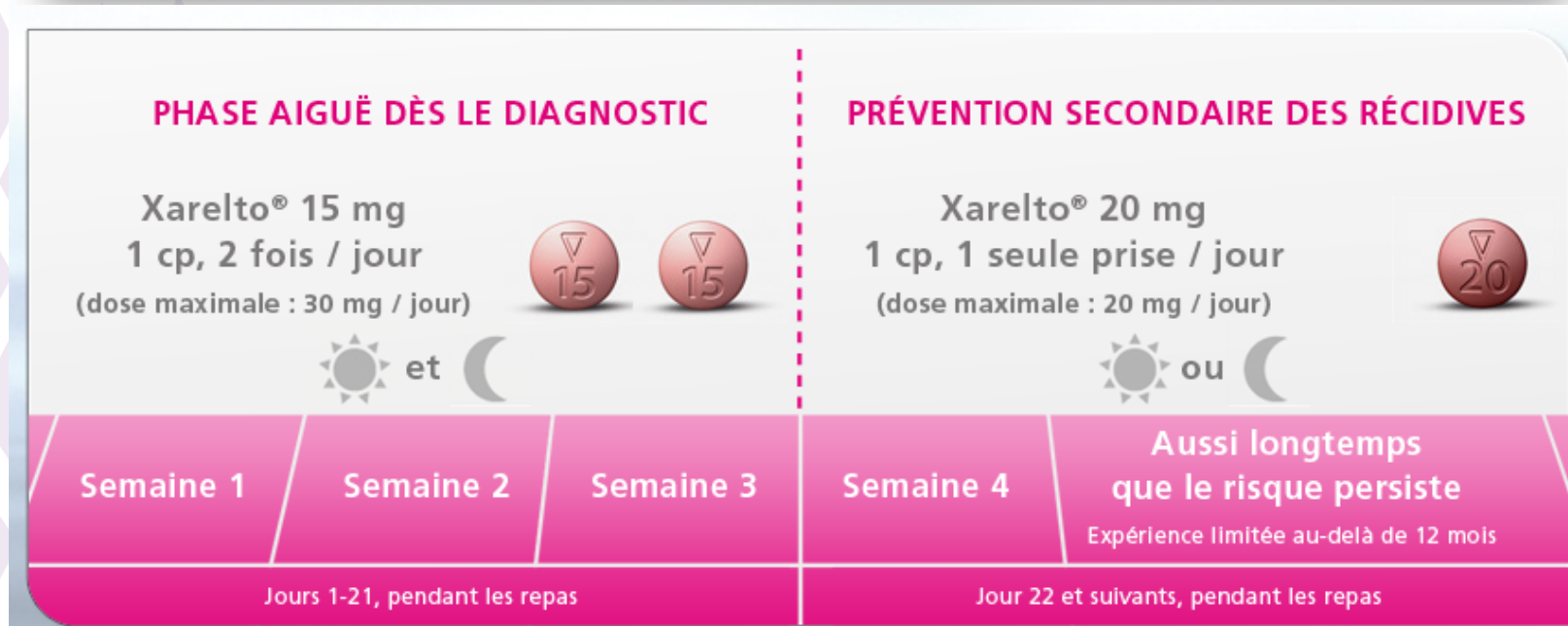
► Surveiller :

- Les **signes cliniques hémorragiques**, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
- La **fonction rénale** au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque :
 - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses),
 - patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
- La survenue de **troubles gastro-intestinaux** (dyspepsie, diarrhée, nausées).
- Le **niveau d'anticoagulation dans certaines situations** sachant que :
 - Il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour.
 - Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :
 - situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
 - nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
 - risque hémorragique élevé,
 - suspicion de surdosage.

NB : La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux.

Quel est le schéma posologique de Xarelto® dans le traitement de la TVP ? (1)

Patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min) (1)**



(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.



◆ Questions pratiques

En cas d'oubli d'un comprimé de Xarelto[®], quand prendre la dose suivante ? (1)

◆ Oubli dans la phase J1-21 à 2 comprimés/jour de 15 mg

- ◆ Prise immédiate du comprimé oublié pour assurer une prise de 30 mg/j
- ◆ Prise possible de 2 comprimés simultanément
- ◆ Poursuite du traitement normalement dès le lendemain à la dose recommandée

◆ Oubli dans la phase J22-suivants à 1 comprimé/jour de 20 mg

- ◆ Prise immédiate du comprimé
- ◆ Poursuite du traitement normalement dès le lendemain à la dose recommandée

Que faire chez un patient traité par Xarelto® en cas de nausées/vomissements ?

- ◆ En fonction du moment du vomissement par rapport à la prise du comprimé

	Conduite à tenir
Plus de 2 h après la prise	Pas d'anticoagulation supplémentaire jusqu'à la dose suivante, le rivaroxaban : <ul style="list-style-type: none">• Étant absorbé rapidement sur toute la longueur du tractus intestinal• Ayant une C_{max} 2-4 h après la prise du comprimé
Proche de la prise, et comprimé vu dans le vomissement	Prise d'un nouveau comprimé

Quelle attitude adopter en cas de surdosage ? (1)

- ◆ **Aucune antidote spécifique** permettant de contre les effets pharmacodynamiques de Xarelto® n'est disponible
- ◆ **Envisager l'utilisation de charbon actif** afin de limiter l'absorption dans les 1^{ères} heures de suivant la prise
- ◆ **Aucun effet attendu du sulfate de protamine ou de la vitamine K** sur l'activité anticoagulante de Xarelto®
- ◆ **Aucune justification scientifique** disponible des bénéfices potentiels ni **aucune expérience de l'utilisation des agents hémostatiques systémiques et des agents antifibrinolytiques** (desmopressine, acide tranexamique, acide aminocaproïque, par ex)
- ◆ Xarelto® n'est **probablement pas dialysable**, étant donné sa forte liaison aux protéines plasmatiques

Comment prendre en charge des saignements ? (1)

Prise en charge des saignements

- ◆ Différer l'administration suivante de Xarelto® ou interrompre le traitement, si nécessaire
 - ◆ La demi-vie du rivaroxaban est d'environ 5 à 13 heures
- ◆ Prise en charge définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie
- ◆ Envisager un traitement symptomatique adapté si besoin
 - ◆ Compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère par ex)
 - ◆ Rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement
 - ◆ Remplissage vasculaire et correction hémodynamique
 - ◆ Transfusion sanguine ou plaquettaires

Comment prendre en charge des saignements ? (1)

- ◆ Si les mesures décrites précédemment ne suffisent pas à contrôler le saignement:

>>> Envisager l'administration d'un agent procoagulant

Par ex : un concentré de complexe prothrombinique activé ou non (CCPA ou CCP)
ou de facteur VII a recombinant (r-FVIIa)



Expérience clinique et non clinique limitées

Conclusion

- ◆ Rivaaroxaban : Nouvelle molécule
- ◆ Nouvelle manière de traiter les TVP
- ◆ Apprendre à la manier
- ◆ Eduquer les patients
- ◆ Attention à la fonction rénale

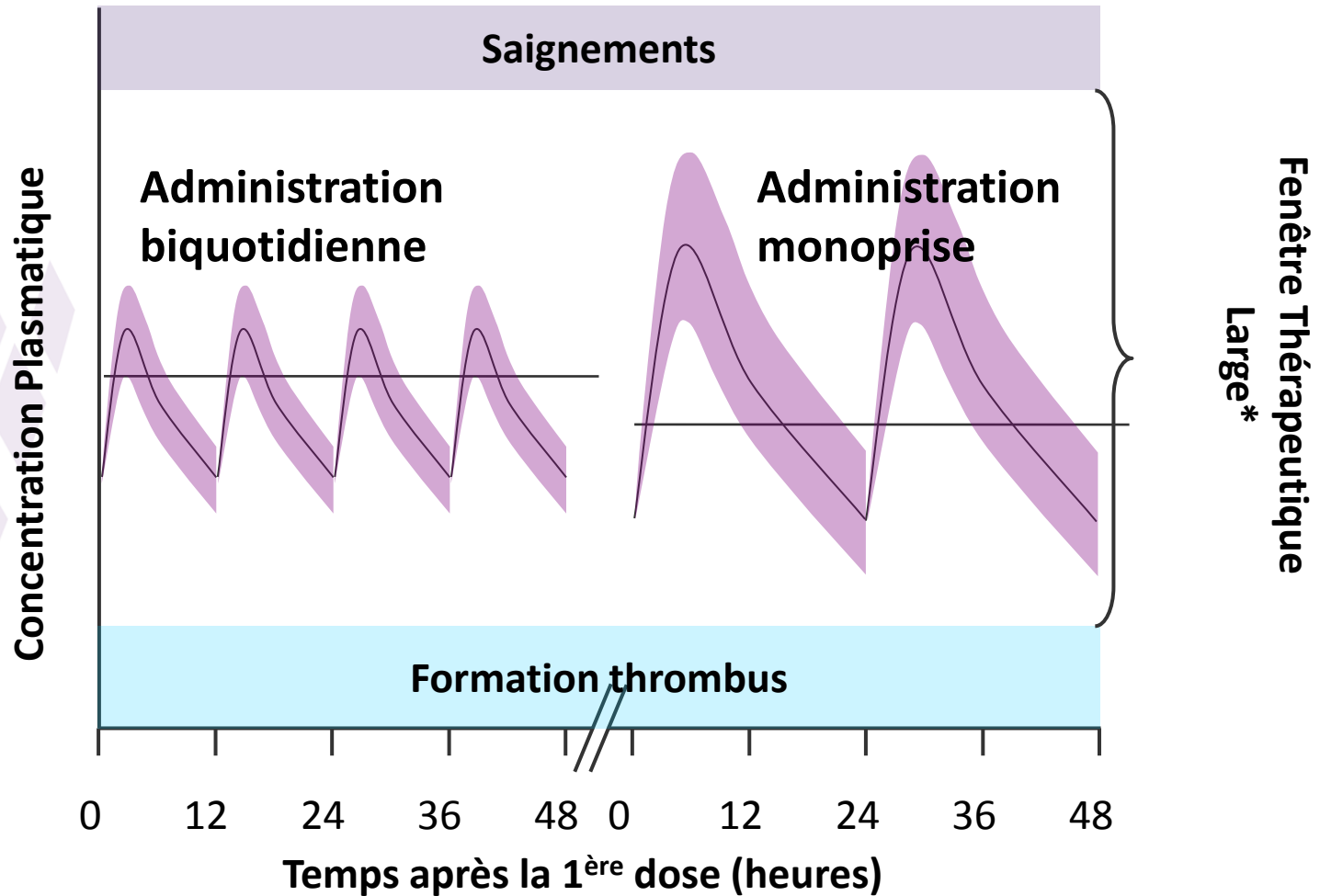
Xarelto® dans le traitement de la TVP chez le sujet âgé ?

Insuffisant rénal ?

Demi vie	5-9 h sujet jeune 11-14h sujet âgé
Élimination rénale	33% (forme active)
Posologie	20 mg/j*
Posologie si (cl 30-49 ml/min)	15mg/j*
Prise /j	1/j*

* SAUF dans l'indication traitement de la TVP, en phase aiguë , 15mg x 2/j

Fenêtre thérapeutique et schéma d'administration



*Si fenêtre thérapeutique mal connue (insuffisamment établie) ou étroite -> en rester à administration biquotidienne

=> Un profil pharmacologique qui offre la possibilité d'une administration en monoprise